

Hans Arnold Frenzel
F

LEBERSCHÄDEN
DURCH ÜBERDOSIERUNG
VON METHIONIN

Pathologisch-anatomische Untersuchung an Rattenlebern

1951

Aus der Universitäts-Frauenklinik Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. H. Naujoks

LEBERSCHÄDEN DURCH ÜBERDOSIERUNG VON METHIONIN

Pathologisch-anatomische Untersuchung an Rattenlebern

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der Gesamten Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Johann-Wolfgang-v.-Goethe-Universität
zu Frankfurt am Main

Vorgelegt von Hans-Arnold Frenzel aus Frankfurt am Main
Frankfurt am Main, November 1951



Herrn Prof. Dr. Naujoks möchte ich
meinen ergebensten Dank für die
freundliche Überlassung des The-
mas aussprechen. Es ist mir eine
angenehme Pflicht, Herrn Dr. Heller
für die gewährte Unterstützung und
Ratschläge aufrichtig zu danken.

INHALT

I. Einleitung und Problemstellung	Seite	5
II. Schrifttum und theoretischer Teil	Seite	5—12
III. Material und Methodik	Seite	12—16
IV. Ergebnisse	Seite	16—26
V. Zusammenfassung	Seite	27
VI. Lebenslauf	Seite	29
VII. Literaturverzeichnis	Seite	31—32

Im Stoffwechselgeschehen des normalen Organismus fallen 12 % des Gesamtenergieumsatzes auf die Leber (Lehnartz¹). Allein diese Tatsache zeigt den exponierten Stand des Organes deutlich an. Die volle Leistungsfähigkeit des Leberparenchyms ist unbedingte Voraussetzung für die Erfüllung der mannigfaltigen Ansprüche. Störungen bei zahlreichen Leberkrankheiten, bei jeder fieberhaften Erkrankung, ebenso bei Leberinsuffizienzen in der Gravidität, die durch Gifte, Ernährungsschäden, frühere Erkrankungen hervorgerufen sein können, weisen auf die Notwendigkeit wirksamer Leberschutztherapie hin.

Neue Erkenntnisse der letzten Jahre zeigten immer mehr den großen Einfluß der Thioamino-säuren im Leberstoffwechsel, deren Fehlen oder Mangel bei Tieren zu manifesten Veränderungen des Organs führen, andererseits in bestimmter Dosierung bei Insuffizienzen gute therapeutische Beeinflussung zeigten.

Unsere Versuche wurden vor allem durch die Arbeiten von Hock und Fink^{2,3} und Dobberstein und Hock⁴, ferner Remy⁵, angeregt. Junge, wachsende Ratten wurden (Hock und Fink^{2,3}, Dobberstein und Hock⁴) mit einer fast normalen Kost ernährt, die aber einen Mangel an S-haltigen Aminosäuren, vor allem Cystin, aufwies. Dabei zeigten sich deutliche Wachstumsbeeinträchtigungen und starke Leberschäden.

Remy und Mitarbeiter zeigten an lebervergifteten Ratten die Leberschutzwirkung durch Methionin in Kombination mit Monosacchariden. Vor allem wiesen diese Verfasser bereits auf die Wichtigkeit einer optimalen Dosierung hin.

Es kam uns nun darauf an — im Hinblick auf spätere Versuche an graviden Tieren — bei analogen Ernährungsbedingungen an erwachsenen lebergesunden Ratten zu untersuchen, ob und inwieweit Methionin Einfluß auf den Leberstoffwechsel und auf das morphologische Substrat, die Leber, hat. In dieser Arbeit wurden histologische Untersuchungen an Rattenlebern

- a) bei methioninfreier Diät,
- b) bei optimaler Methionin-Dosierung,
- c) und d) bei bewußt hoher Methionin-Überdosierung

durchgeführt.

II

In der diätetischen Behandlung der Leberkrankheiten, ursprünglich sowohl der akut entzündlichen als auch der chronisch degenerativen, stand die Verabreichung von Kohlehydraten, am besten in Form leichtaufnehmbarer Hexosen, im Vordergrund (Hoff⁶, Lauda⁷, Dennig⁸). Dieser Therapie lag die Kenntnis zugrunde, daß die glykogenbildende Kraft der Leber und die Möglichkeit der Fixation des Glykogens in der Leberzelle für den normalen Ablauf aller Stoffwechselvorgänge von besonderer Be-

deutung ist (v. Bergmann und Stroebe⁹, Remy⁵), andererseits diese Depotfunktion der Leber für Glykogen bei zahlreichen Lebererkrankungen leidet. Gleichzeitig wurde die Eiweißzufuhr auf ein Minimum beschränkt. Man nahm infolge der Herabsetzung der Desaminierung und Harnstoffsynthese eine Schonung der Leber an (Thannhauser³⁸). Zur Intensivierung dieser Behandlung wurde später zusätzlich Insulin gegeben. Diese Art der diätetischen Behandlung war in den deutschen Kliniken bis zum Ende des zweiten Weltkrieges die übliche (Dennig⁸, Klewitz¹⁰, Franck¹¹).

Aber bereits 1919 zeigten Davis und Whipple¹², daß bei caseinreicher Diät die leberschädigende Wirkung des Chloroforms bei Tieren geringer war als bei eiweißarmernährten. In Verfolgung dieser Erkenntnisse wurde im Cholin eine Substanz gefunden (Best und Ridout¹³), die die Leberlipide beeinflusst. Methioninzusatz zur Nahrung schützte Hunde, deren Leber durch Chloroform geschädigt war, teilweise vor der Giftwirkung des Chloroforms (Miller, Ross und Whipple¹⁴).

Hier setzten nun die Anschauungen vor allem der amerikanischen Kliniker ein (Patek und Post¹⁵, Luikart¹⁶), welche in der Diätetik der Leberkrankheiten nicht mehr empfehlen, das Eiweiß in der Kost auf ein Mindestmaß zu beschränken, sondern im Gegenteil Eiweißzulagen bis 300 g verordnen (Bürger¹⁷). Es kommt aber auf hochwertiges Eiweiß an, also solches, das Methionin oder Cholin enthält. Diesen Erkenntnissen ist auch in der Diät Rechnung zu tragen und neben der Verabreichung von Methionin in Substanz Methioninträger der Nahrung, wie Milch und Milchprodukte ($\frac{1}{4}$ l Vollmilch = 0,9 g Methionin [Bürger¹⁷]), in Form von Quark, Casein, Eiern, Fleisch oder Fisch zu geben (Klewitz¹⁰).

Nun verzichtet man heute keineswegs ganz auf die Gabe von Kohlehydraten, insbesondere in Form von Monosacchariden. Im Tierversuch erzielte man mit der kombinierten Darreichung von Zucker und Methionin als Leberschutz beachtenswerte Erfolge (Remy⁵).

Der Wirkungsmechanismus der schwefelhaltigen Aminosäuren als Grundlage der Eiweißtherapie ist ein sehr komplexer Vorgang. Methionin, die α -Amino- γ -methylthiobuttersäure, gehört zu den unentbehrlichen Aminosäuren (Rose¹⁸), deren heute 10 bekannt sind. Diese Bausteine kann der Körper nicht synthetisieren, sie müssen also mit der Nahrung zugeführt werden. Sie sind dem Körper unentbehrlich, da sie ganz bestimmte Aufgaben zu erfüllen haben, und können durch keine anderen Aminosäuren ersetzt werden. Der Körper ist beim völligen Fehlen auch nur einer einzigen lebensnotwendigen Aminosäure nicht mehr imstande, den zugeführten Eiweißstickstoff zu Körpereiwweiß zu assimilieren (Felix und Schütte¹⁹).

Methionin besitzt die Fähigkeit zur Assimilation von Nahrungsprotein-N in hohem Maße. Die labilen CH₃-Gruppen des Methionin können leicht

abgespalten werden und stehen zur Methylierung zur Verfügung (du Vigneaud²⁰, Hartmann²¹). Methionin ist neben Betain der wichtigste Methylspender des Organismus. Die Transmethylierung ist wichtig für den Fettstoffwechsel. Auf dem Weg über das Cholin wird der pathologische Fettgehalt der Leberzelle gesenkt (lipotrope Wirkung). Der Organismus vermag aus Methionin Cystin zu bilden, wahrscheinlich aber nicht umgekehrt. Es läßt sich also Nahrungscystin voll durch Methionin ersetzen, dagegen nicht Methionin durch Cystin (Paal und Ruby²²). Als Methylreceptoren kommen Cholamin und Kreatinin in Frage, so daß also Methionin wesentlichen Einfluß auf deren Synthese hat. Neben Cystin entsteht aus Methionin Homocystin, Cystathionin, Glutathion und Taurin. Davon ist Cystin wichtig in der Proteinsynthese und Entgiftung, Glutathion im Redoxsystem, Taurin in der Entgiftung von Stoffwechselprodukten (Felix und Schütte¹⁹). Von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist ferner die Wirkung des Schwefels, besonders bei der Entgiftung: Phenole zu Schwefelsäureestern, Indol zu Indoxylschwefelsäure, Blausäure zu Rhodan (Lehnartz¹, Hartmann²¹). Besonders aufgezeichnet und zusammengefaßt seien die Relationen dreier Substanzen, die uns im Rahmen unserer Arbeit besonders interessieren: des Methionin, des Cholin und des Cystin. Wahrscheinlich ist es so, daß der wirksame Schutzfaktor des Methionin nicht diese Aminosäure selbst ist, sondern ihre Umwandlungsprodukte. Cystin, Cholin und Methionin wirken teils verschieden, teils gleichsinnig entsprechend dreier verschiedener Funktionen:

1. die lipotrope Wirkung;

hier läßt sich Methionin durch Cholin ersetzen, hingegen zeigt Cystin den genau gegenteiligen Effekt (Beeston und Channon²⁴, Channon, Manifold und Platt²⁴, Singal und Eckstein²⁵),

2. die wachstumsfördernde Wirkung;

hierin sind Methionin und Cystin gleich, unwirksam ist Cholin,

3. die entgiftende Funktion;

in der Cystin die Hauptrolle spielt, wahrscheinlich über das Taurin; Methionin nur insofern, als es die Vorstufe des Cystins darstellt oder Lieferant des Schwefels zur Entgiftung ist. Cholin zeigt hier keine Wirksamkeit.

Versuche von Davis und Whipple¹², deren Tiere bei caseinreicher Diät gegen Leberschäden — vor allem Verfettungen — widerstandsfähiger waren als proteinarm ernährte Tiere, wiesen auf die engen Verbindungen zwischen Kohlehydratstoffwechsel und Fettstoffwechsel hin. v. Berg-

mann und Stroebe⁹ sprechen direkt von einem Antagonismus zwischen Glykogenbildung und Fettinfiltration beim Menschen. Glykogenreiche Lebern weisen viel weniger und seltener Degenerationserscheinungen und Verfettung auf. Sinkt die Glykogenbildung z. B. durch Lebererkrankung oder Mangelernährung unter ein gewisses Maß, so kommt es zu gesteigerter Fettwanderung aus den Fettdepots in die Leber (Rosenfeld²⁶). Dieses Problem tritt auch besonders in der Gravidität in den Vordergrund, sei es nun durch toxische Produkte oder Mangelerscheinungen. Hofbauer²⁷ spricht bereits in der normalen Gravidität von einer „Schwangerschaftsleber“, deren anatomisches Bild in Fettinfiltration in den zentralen Azinusabschnitten und Glykogenmangel bestehen soll. Die neueren Untersuchungen von Dietel²⁸ konnten diese Befunde allerdings nicht bestätigen.

Ohne Zweifel war die Wirkung der Thioamino-säuren in den Versuchen von Davis und Whipple eine kombinierte, bei der der lipotrope Effekt besonders ins Auge fiel.

Griffith und Wade²⁹, Szent-György und Goldblatt³⁰ berichten auch über ernährungsbedingte Leberschäden bei cholin- bzw. eiweißarm ernährten Ratten bei hohem Fettgehalt der Nahrung.

Die histologischen Leberbefunde ergaben diffuse, punktförmige Nekrosen mit oder ohne begleitende Blutungen, fettige Infiltrationen und später fibrotische Veränderungen ganz im Sinne einer Cirrhose. Die Nekrosen traten hauptsächlich im zentralen Läppchengebiet auf und werden von den Verfassern als Folgen der fettigen Infiltrationen angesehen. Zweifels- ohne steht auch hier der lipotrope Effekt — beziehungsweise das Fehlen des Effektes — im Vordergrund, besonders da eine fettreiche Kost gegeben wurde. Die ihres Glykogens beraubte Leberzelle, die der Verfettung verfiel, zeigt natürlich auch ein Absinken der Abwehrlage gegen Gifte (Heller³¹, Rosenfeld²⁶) und damit eine leichtere Degenerations- bereitschaft. Eger³² führt aus, daß bei stärkerem Fettangebot das Fett in der Leber peripher und perivaskulär gespeichert wird. Übersteigt die Fetteinlagerung ein bestimmtes Maß, so kommt es zusätzlich zum Eiweiß- verlust der Leber, ein gravierender Umstand also, wenn ohnehin lipotrope Eiweißelemente zu gering vorhanden sind. Bei niederem Eiweißtrocken- gewicht zeigt sich mikroskopisch meist das Bild einer serösen Entzündung (Eppinger⁴³), als deren Vorstadium ein Zellödem angenommen wird. Im zweiten Stadium der serösen Entzündung tritt Dissoziation der Leber- zellen auf, die ihre Erklärung in einem akuten Wasseraustritt aus der Zelle (Entquellung) findet. Diese Dissoziation führt zu einer Ferment- entgleisung (Dysenzymie) und damit zur autolytischen Nekrose, wie bei akuter gelber Leberatrophie. Der Verfasser stellt dem die toxische Nekrose gegenüber, bei der es zu Gerinnung des Leberzelleiweißes, Kernschwund und schließlich Hinzutreten von Leukozyten kommt.

Richtungweisend waren für uns vor allem die Arbeiten von Hock und Fink^{2,3}. Junge, wachsende Albinoratten wurden cystinarm, sonst normal bei niederem Fettgehalt (3%), ernährt. Durch verschiedene Zusammensetzung des Eiweißanteils z. T. cystinarmes Hefeeiweiß und andererseits cystinreiches Cerealieiweiß wird bewiesen, daß die Leberschädigung (siehe Dobberstein und Hock⁴) ursächlich auf eine durch Cystinmangel des Hefeeiweißes bedingte Störung von Entgiftungsvorgängen normaler, aber toxisch wirkender Stoffwechselprodukte zurückzuführen ist. Herabsetzung der Gesamteiweißmenge führte nicht zu den typischen Leberschäden. Die Tiere lebten länger, starben schließlich an Eiweißmangel. Die cystinarm ernährten Tiere dagegen blieben deutlich im Wachstum zurück, ohne auffällige Körperproportionsverschiebungen. Das Haarkleid war schlecht ausgebildet, weniger dicht als bei den Kontrolltieren, rau und glanzlos.

Daß die Hefe eine toxische Substanz enthalte, wurde von den Autoren ausgeschlossen durch Austausch mit anderen cystinarmen Eiweißarten. Zur weiteren Klärung der Ätiologie der beobachteten Leberschäden wurden Untersuchungen angestellt, mit natürlichen Nahrungseiweißarten, von denen bekannt war, daß sie durch Ergänzung von Cystin in ihrem biologischen Wachstumswert verbessert werden können: Kartoffeleiweiß, Leguminosenprotein und Gelatine. Bei den Hefediäten starben die Tiere fast ohne Ausnahme binnen 25 Tagen, und zwar an akuter Leberschädigung; Cirrhosen wurden nur äußerst selten gesehen. Cystinzulage vermindert die Sterblichkeit bedeutend. Bei Kartoffel-Cerealien-Diät zeigte sich bei Cystingabe, daß hier die Leberschutzwirkung des Cystins nicht mit einer Wachstumsverbesserung verbunden ist. Man kann dies wohl so erklären, daß dem Kartoffeleiweiß noch weitere für das Wachstum, aber nicht für den Leberschutz notwendige Aminosäuren fehlen.

Über die pathologisch-anatomischen Befunde berichten Dobberstein und Hock⁴, daß die Leber normal groß war oder mäßige Schwellung aufwies. Die Farbe war grau-gelblich, auffällig blaß. In vielen Fällen erschienen daneben einzelne Lappen oder scharf abgesetzte Teile derselben dunkelrot bis schwarzrot verfärbt. In anderen Fällen traten innerhalb der hellgrau verfärbten Leber fast kreisrunde, kleinere oder größere dunkelrote Herdchen auf. Dadurch entstand ein buntgelecktes Aussehen der brüchigen Lebern.

Die Milz zeigte uncharakteristisch wechselhaftes Verhalten. Die Nieren waren blaß und hell.

Die histologische Untersuchung hatte ergeben:

Bei Tieren, die bereits nach fünf- bis sechstägiger cystinarmer Ernährung gestorben waren, fand sich ausgeprägte Nekrose der Leberzellen mit besonderer Lokalisation in den peripheren Läppchenabschnitten. Mitunter waren die Leberläppchen bis auf kleine, um die Zentralvene gelegene

Teile völlig nekrotisch. Die Kerne wiesen in der Regel Erscheinungen der Karyolysis auf oder hatten den Kernfarbstoff überhaupt nicht mehr angenommen.

Eine Verfettung geht dem Absterben der Leberzellen nicht voraus. Hingegen zeigten die erhaltenen Inseln von Leberzellen unterschiedliche Fetteinlagerungen. Bei der Scharlachrot-Färbung begrenzten die Kapillaren die Leberzellbalken als orangerote Säume, was durch die starke Verfettung der Kapillarendothelien hervorgerufen wird. In den Kapillaren waren die neutrophilen und eosinophilen Leukozyten vermehrt.

Nach längerer Fütterungsdauer nahmen die Nekrosen mehr einen unregelmäßigen Charakter an. Ohne feste Lokalisation traten Nekrosen umschriebener Läppchenpartien ein, wobei lebende Zellen unmittelbar an abgestorbene Partien grenzten. Die Vermutung, daß dies anämische Nekrosen seien, bestätigte sich. Die zugehörigen Kapillaren wiesen Fibrinthromben auf, die die Gefäße völlig verlegt hatten. Weitere Kreislaufstörungen zeigten sich nach 10 bis 12 Tagen Fütterungsdauer. Abschnittsweise waren die Leberkapillaren maximal erweitert, was zur Stauung und Stase führte. Im Anschluß daran traten ausgedehnte Blutungen auf, so daß einzelne Leberläppchen nur noch aus einem hämorrhagischen Detritus bestanden, der zerfallende Leberzellen, polymorphkernige Leukozyten und verfettete Kapillarendothelien enthält. Der Zerfall muß sehr plötzlich vor sich gehen und schnell zum Tode führen, denn Zeichen bereits eingetretenen Blutabbaus ließen sich nie nachweisen. An der Peripherie der Läppchen wurden Lymphozyten, Plasmazellen und Histiozyten gefunden. Auch wurden ungewöhnlich große Leberzellen mit hellen Kernen oder zweikernige Leberzellen festgestellt. Daneben Sprossungen der Gallengänge, also Veränderungen, die als beginnende Cirrhose aufgefaßt werden müssen. Veränderungen letzterer Art traten nur bei Fütterung der Diät nach 20 bis 24 Tagen auf.

Die Nieren wiesen pathologisch-anatomisch rein degenerative Vorgänge im Sinne einer Glomerulonephrose auf. Unbedingte Relationen zwischen Nieren- und Leberschäden waren nicht zu erkennen. Teils zeigten Tiere mit schweren Leberschäden geringe Nierenschäden, teils große Nierenschäden und geringe Leberschäden, oft beides zugleich.

Bezüglich der Abhängigkeit der Leber- und Nierenveränderungen von der Fütterungsdauer traten große individuelle Unterschiede auf. Auffallend war, daß die Veränderungen, die sich an Tieren nach vier bis fünf Tagen zeigten und zum Tode führten, dieselben waren wie die, die erst nach längerer Zeit auftraten und dann die Tiere ad exitum brachten. Offenbar spielt hier die Ausgangslage eine beträchtliche Rolle.

Nach vier- bis zwanzigtägiger Fütterung waren 40 % der Versuchstiere gestorben.

Die Verfasser führen die Fälle, in denen erst sehr spät Schäden auftreten, auf größere Ausgangsreserven derjenigen Tiere zurück.

Die Ähnlichkeit des Sektionsbildes mit dem der menschlichen Eklampsie wird herausgestellt. Nach Ribbert-Hamperl³³ sind hier auch Nekroseherde makroskopisch sichtbar und scheinen an der Oberfläche schon durch die Kapsel durch. Es sind entweder dunkelrote, hämorrhagische, unregelmäßig-landkartenförmig begrenzte Bezirke oder die Herde sind blaß (anämisch-nekrotisch) mit hämorrhagischem Randsaum. Beide Veränderungen können einzeln oder kombiniert vorkommen. Histologisch findet sich eine durch hyaline Fibringerinnung gekennzeichnete Thrombose und ebenso starke Kapillarerweiterung mit Blutüberfüllung. Interessant sind Beobachtungen, daß gleiche Veränderungen wie beim Cystinmangel auch bei Cystinüberdosierung auftreten, wenn z. B. fünf bis zehn Prozent der Gesamtdiät als Cystin gegeben werden (Bäumer und Hückel³⁴).

Das histologische Leberbild der mit Kartoffeleiweiß-Gelatine ernährten Tiere zeigt folgende Besonderheiten:

Es treten weniger ausgedehnte Blutungen auf. Die Kapillaren zeigen stellenweise maximale Dilatation und pralle Füllung mit Erythrozyten. Die Dissé'schen Räume sind erweitert. Die Leberzellen weisen häufig starke vakuoläre Degeneration auf, während Verfettungen fehlen.

Lang³⁵ berichtet bei cholin- und methioninarmer Diät bei jungen, wachsenden Ratten von Wachstumsbeeinträchtigungen und Leberverfettungen, die sich durch Zulage von Methionin oder Cholin prompt beseitigen ließen. Gibt man den Tieren nur die Hälfte der Methionin-Menge, dazu aber eine äquimolekulare Menge an Betain, das infolge seiner abgespaltbaren CH_3 -Gruppe auch lipotrop wirkt, so nehmen die Tiere wesentlich besser an Gewicht zu als mit der doppelten Menge Methionin, also bei einem gleichstarken lipotropen Effekt. Das Betain hat in diesem Falle das Methionin von seiner lipotropen Aufgabe entlastet und das so eingesparte Methionin wurde zu einer stärkeren Eiweißsynthese benutzt. Ebenso konnte gezeigt werden, daß Cystathionin auch lipotrop wirkt, obwohl es keine labilen CH_3 -Gruppen hat; sicher dadurch, daß es Methionin in anderen Stoffwechselbezirken ersetzt und damit Methionin einspart, das dann zu Transmethylierungen verfügbar wird.

Die Arbeiten von Remy⁵ betreffen insbesondere die Beeinflussung des Glykogenhaushaltes der Leber unter Zufuhr von Thioaminosäuren bei Ratten, deren Lebern allerdings mit Chloroform oder CCl_4 vergiftet waren.

Pathologisch-anatomisch wird darauf hingewiesen, daß die Verabreichung von Methionin allein keine Steigerung des Glykogenansatzes zeigt, wohl aber der Fettgehalt der geschädigten Lebern gesenkt wird; ohne Zweifel ein Effekt der lipotropen Potenz. Erstmalig wird hier auf die Frage der Dosierung eingegangen und gezeigt, daß Methionin bei Überschreiten der optimalen Dosierung ein Absinken der Glykogenmenge und gleichzeitig

stärkere Verfettung zeigt. Dieser Befund ist ein wichtiges Kriterium, da unsere eigenen Versuche die Frage behandeln, ob bewußt hohe Dosierungen bei erwachsenen Tieren Schädigungen zeigen. Klinische Erfahrungen von Klewitz¹⁰ am Menschen ließen annehmen, daß Mehrzufuhr von Methionin keinen Nutzen leistet, aber niemals Schaden stiften kann. Allerdings handelt es sich hier nur um einen klinischen Eindruck. Beobachtungen an der hiesigen Frauenklinik lassen vermuten, daß große Dosen Methionin Schädigungen der Frucht hervorrufen können. Pathologisch-anatomische Befunde über Schäden, hervorgerufen allein durch sehr hohe Methionin-Dosierung, stehen bisher noch aus.

Eine Betrachtung der Leistungen des Methionins läßt also erkennen, daß diese rein funktioneller Art sind. Daraus ergibt sich natürlich auch eine Indikationsbeschränkung der Therapie. Sie wird vor allem sinnvoll sein bei den Hepatosen und wenig Erfolg versprechen bei akuten Hepatitiden. Da wir es aber bei den Leberinsuffizienzen in der Schwangerschaft primär um eine Funktionsstörung durch mangelhaft verbrannte Stoffwechselprodukte oder äußerliche Schädigungen (Alkohol, Neosalvarsan, Atebrin, frühere Erkrankungen) zu tun haben, die erst sekundär zu morphologischen Veränderungen führen, wird das Methionin hier große Wirksamkeit entfalten können. Versuche der hiesigen Klinik, besonders an Spättoxikosen, haben das auch bestätigt (Heller³⁶). Gleiches wird von Philpott, Hendelmann und Primrose³⁷ berichtet, die ebenfalls die gute Beeinflussung von Leber- und Nierenschäden bei Spättoxikosen bestätigen. Es wurde bei Müttern, bei denen auf Grund der Rh-Verhältnisse die Geburt erythroblastotischer Kinder zu erwarten war, zur Verhütung eines Leberschadens der Neugeborenen eine prophylaktische Methioninbehandlung durchgeführt, wodurch die Rate der Überlebenden von 5,25 % auf 66,6 % gestiegen sein soll.

III

Zu unseren Versuchen standen in Analogie zu den Arbeiten von Hock, Fink und Dobberstein ebenfalls Albinoratten zur Verfügung. Es wurden aber keine Jungtiere verwandt. Zum Versuch gelangten 40 erwachsene weibliche Ratten von einem Durchschnittsgewicht von 128 g, mit einer Streuung von ± 25 g. Es kamen nur weibliche Tiere zur Verwendung. Ein Tier, das im Versuchsverlauf ausgewachsene Junge warf, war bereits vor Versuchsbeginn gedeckt. Die Versuche sind als Basisversuche für spätere Untersuchungen an trächtigen Tieren anzusehen und waren daher für die Dauer einer Rattentragzeit bemessen. Es handelte sich durchweg um gesunde Tiere in äußerlich gutem Gesundheitszustand, mit glattem, glänzendem Fell und guter Freßlust. Da die manifesten Leberschäden bei jungen Ratten, wie sie von Hock und Dobberstein beschrieben werden, z. T. nicht nur als reine Cystinmangelerscheinungen angesehen

werden (Asch³⁰), sondern auch eine erbbedingte Komponente eine wesentliche Rolle spielen, bezogen wir das Tiermaterial von drei verschiedenen Züchtern, um so eine Erbgleichheit auszuschließen.

Es wurden nun 4 Gruppen zu je 9 Tieren gebildet und jede Gruppe in einen Käfig gesondert gesperrt. Vier Tiere liefen bei normaler Kost als Kontrolltiere mit.

ERNÄHRUNG

Nach einem absoluten Hunger von 48 Stunden wurden die Gruppen I bis IV mit einer methioninfreien Diät nach Hock⁴⁰ ernährt. Gruppe V erhielt normale Ernährung. Die Kost setzte sich wie folgt zusammen:

Fett (Butter)	3 %
Aminosäuregemisch	8 % (davon Methionin: 0,6 % davon Cystin: 0,2 %)
Kohlehydrate	85 %
Salzgemisch	3 %

Als Kohlehydrat wurde offizinelles Maizena verwandt. Das praktisch S-aminosäurefreie Aminosäuregemisch lieferte die Firma Zellstoff-Fabrik Waldhof. Das Salzgemisch nach Mc-Collum-Simmonds⁴¹ enthielt folgende Bestandteile:

Kochsalz	4,68 %
prim. Na-phosphat	9,43 %
sec. K-phosphat	25,87 %
sec. Ca-phosphat	14,69 %
Ferricitrat	3,20 %
Calciumlactat	35,22 %
Mg-sulfat	7,23 %

Aus den obengenannten Zutaten wurde unter Zugabe von Wasser und Backpulver ein Teig hergestellt und runde Plätzchen gebacken. In dieser Kost sind die Vitamine B₁ — B₆ und C enthalten. Zusätzlich erhielten die Tiere ein Gemisch aus A, D, B₁₂ und E, das als Brei im Abstand einiger Tage auf die Plätzchen gestrichen und von den Tieren gern genommen wurde. Die Flüssigkeitszufuhr wurde nicht beschränkt. Wasser bekamen die Tiere in kleinen Glasflaschen, die bis auf eine kleine Öffnung zugeschmolzen und oben mit einem Stopfen versehen waren. So konnten die Tiere durch Saugen und Lecken genügend Flüssigkeit erhalten. Eine Durchfeuchtung der Einstreu oder Erweichung des Trockenfutters wurde daher vermieden. Jedes Tier erhielt pro die 10—12-g-Plätzchen.

MEDIKAMENT

Als Methioninpräparat stand „Thiomedon-Homburg“ zur Verfügung. Eine Ampulle Thiomedon enthält 2 g d,l-Methionin in Form des neutralen Acethylmethionin.

Berechnet wurde die in den einzelnen Gruppen verabreichte Methioninmenge auf die Diät. Bei 8 % Diäteiweiß erhielt also bei 10 g Nahrung je Tier, jedes Exemplar 0,8 g Eiweiß und

Gruppe I:	Diät nach Hock	kein Methionin
Gruppe II:	Diät nach Hock und	30 mg Methionin = 4 %
Gruppe III:	Diät nach Hock und	150 mg Methionin = 20 %
Gruppe IV:	Diät nach Hock und	300 mg Methionin = 40 %

des Eiweißanteils als Methionin.

Diese Methioninmengen bekamen die Tiere als subcutane Injektion unter die Rückenhaut kurz nach der Fütterung verabreicht. Die an sich unphysiologische Art der Verabreichung wurde aus folgenden Gründen gewählt:

Es war somit gewährleistet, daß jedes Tier pro die eine kontrollierte, konstante Methioninmenge bekam, was bei verschiedenem Nahrungsgehalt an Methionin hätte höchstens bei Einzelsperren jedes Tieres und Rückwiegen der Nahrungsrückstände eingehalten werden können. Ferner wäre bei oraler Verabreichung solcher Methioninmengen ein erheblicher Teil der Aminosäure ohne Resorption sofort unverändert ausgeschieden worden, da hohe, orale Methionindosen zu Durchfällen führen. Die Injektion gewährleistet (Christensen⁴²) einen schnellen Umsatz der Aminosäuren, wodurch die Gewebe die Aminosäuren besser konzentrieren können. Da die Leberzellen in der Konzentrationsfähigkeit aller Gewebe an der Spitze stehen, war also von der Injektion eine bessere Ausnützung des Methionin zu erwarten. Wir waren uns bewußt, daß dabei noch immer ein nicht unerheblicher Teil Methionin im Urin ausgeschieden würde. Auch kommt es zu Verlusten dadurch, daß eine Aminosäure nur dann optimale Verwendung findet, wenn sie in einem bestimmten Verhältnis zusammen mit den anderen essentiellen Aminosäuren gegeben wird. Zudem waren — wenn auch geringe — Zeitdifferenzen zwischen Nahrungsaufnahme einerseits und Injektion bzw. Resorption andererseits vorhanden, was bei den schnellen Stoffwechselvorgängen der Ratte nicht ohne Bedeutung ist. Daher wurden die Methioninmengen in den Gruppen III und IV sehr hoch gewählt, um neben dem Verlust zu einer wirklichen Überdosierung zu gelangen.

Die Injektionen wurden 24 Tage lang durchgeführt, um Vergleichsergebnisse für spätere Versuche an graviden Tieren zu erhalten. Durchschnittlich beträgt die normale Tragzeit der Ratte 28 Tage.

VERSUCHSVERLAUF

Das Einhalten eines Hungerzustandes von 48 Stunden vor Versuchsbeginn wurde aus folgenden Gründen sehr streng durchgeführt:

Das Tiermaterial entstammte verschiedenen Zuchten und differierte somit außer dem Gewicht besonders hinsichtlich der Nahrungsstoffreserven.

Dadurch hätte das Endergebnis entstellt werden können. Durch diesen für die Ratte sehr langen Hungerzustand vor Versuchsbeginn wurde eine Nivellierung herbeigeführt. Außerdem wurden die Ratten durch den Hungerzustand auf das endogene N-Minimum gebracht. Nach Ablauf der Hungerzeit begann die Ernährung mit der oben beschriebenen Diät und die Verabreichung der täglichen Injektionen.

Gruppe I: methioninfreie Diät - keine parenterale Methioninzufuhr

Die Tiere waren während des ganzen Versuchszeitraumes bis zum Ende munter, freßlustig und sehr lebhaft; zeigten keine Beeinträchtigungen und glattes Fell. Es kam kein Tier ad exitum.

Gruppe II: methioninfreie Diät + 40 mg Methionin

Auch in dieser Gruppe konnten keine grob auffälligen Veränderungen beobachtet werden. Das Allgemeinbefinden blieb bis zum Versuchsende gut; auch trat keine Freßunlust auf. Die Injektionen wurden reaktionslos vertragen. Ein Tier kam am 7. Tag aus ungeklärter Ursache ad exitum.

Gruppe III: methioninfreie Diät + 200 mg Methionin

Die Tiere waren anfangs sehr lebhaft. Ab 6. bis 7. Tag traten Veränderungen auf, indem einzelne Tiere zu kümmern begannen und nur wenig Nahrung zu sich nahmen. Durch die tägliche Injektion von 1 ccm Thiomedon (= 200 mg) traten vereinzelt Indurationen der Rückenhaut ein. Diese war auf der Unterlage nicht verschieblich, und es zeigten sich auch Hautnekrosen und kleinere Ulzera. Durch vorsichtige Injektion, täglichen Wechsel der Einstichstellen, wobei auch unter die Bauchhaut gespritzt wurde, heilten in dieser Gruppe die Hauterscheinungen größtenteils noch ab. Am 6. Versuchstag warf ein Tier ausgewachsene Junge. Es mußte also gedeckt geliefert worden sein. Das Muttertier lief im Versuch weiter mit, während die Jungen entfernt wurden. Ab 18. Tag begannen fast alle Tiere träge und freßunlustig zu werden; nur der Durst der Tiere war sehr groß. Die Rücken waren katzbuckelartig gekrümmt, ein Exemplar wurde angefressen vorgefunden.

Gruppe IV: methioninfreie Diät + 400 mg Methionin

Hier zeigte sich schon nach kurzer Zeit zunehmende Freßunlust. Das Fell wurde struppig und stumpf. Die Tiere hockten ängstlich zusammengedrängt und zeigten selbst bei der Fütterung kein Interesse. Dagegen war auch hier großer Durst vorhanden. Die Folge der Injektionen, deren tägliches Volumen hier 2 ccm betrug, waren schwere, eitrige Ulzera und

Hautnekrosen, die selbst durch sorgfältigen Wechsel der Einstichstelle und Verteilung der Injektionsmenge nicht vermieden werden konnten. Die Erklärung ist sicher rein mechanisch in der Abhebung einer im Verhältnis zur Körpergröße zu großen Hautpartie zu geben. Durch diese große, tägliche Quaddel wurde die Haut anämisch und nekrotisch. Zweimaliger Einstich an verschiedenen Stellen und jeweilige Deponierung von 1 cm wurde einige Tage ausgeführt, aber wieder verworfen, da die Tiere dies kaum überstanden hätten. In der Versuchszeit verendeten 5 Tiere. Sie waren fast restlos aufgefressen worden. Bemerkenswerterweise waren das nicht die jeweils schwächsten Tiere. Die restlichen 4 Exemplare kamen daraufhin in Einzelkäfige. Die Diät wurde zunehmend verschmälert.

Gruppe V: Kontrollgruppe - Normale Kost

Diese Gruppe zeigte ohne Abweichung von der Norm ein gesundes und lebhaftes Verhalten.

Am 25. Versuchstag erfolgte die Tötung der Tiere durch Nackenschlag und Dekapitation. Nach sorgfältiger Ausblutung wurde die Leber schonend und schnell exstirpiert, in physiologischer Kochsalzlösung kurz abgespült und auf Fließpapier abgetupft.

Zur Herstellung der histologischen Schnitte wurde von jeder Leber je ein Stück in Formalin und ein Stück in Aceton aufbewahrt. Zum Fettschnitt fanden die Formolpräparate als Gefrierschnitt Verwendung, während die übrigen Stücke in Paraffin gebettet und in üblicher Weise geschnitten wurden. Es lagen also von jeder Leber folgende Färbungen vor:

1. Fettfärbung Sudan III
2. Hämatoxilin — Eosin — Färbung
3. van Gieson — Färbung

Nach diesen erfolgte die Beurteilung.

IV

DIE MAKROSKOPISCHEN LEBERBEFUNDE

Da aus technischen Gründen ein genaues Wiegen der Gesamtlebern nicht möglich war (gleichzeitige Glykogenbestimmungen erforderten schnellstes Einbringen einer genau abgewogenen Menge Lebersubstanz in KOH, um die sofort einsetzende Glykogenolyse zu vermeiden), kann über die Größe nur im Vergleich zur Kontrollgruppe ausgesagt werden, daß die Lebern der Gruppe I etwas größer, die der Gruppen II und III ohne Unterschied und die der Gruppe IV wenig kleiner als die der Kontrolltiere waren.

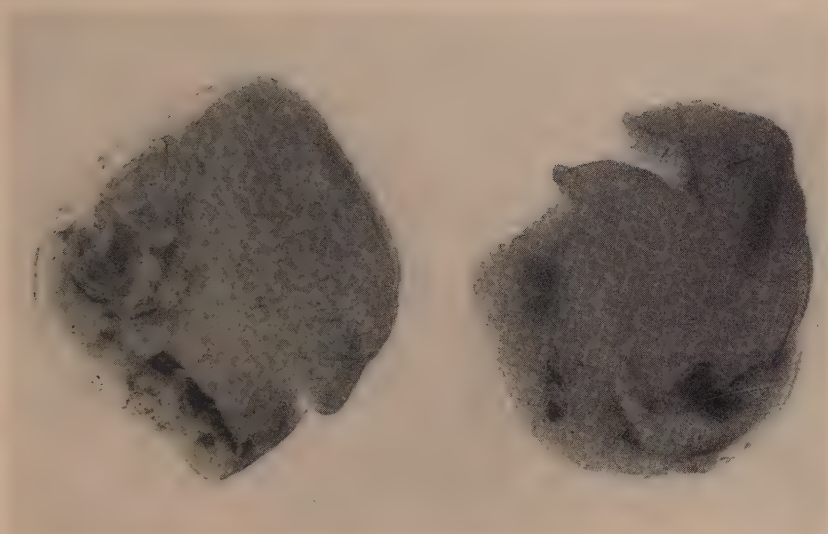


Abb. 1 Große weiche Leber von gelblicher Farbe eines Tieres der Gruppe I

Die Organe der Tiere der Gruppe I waren durchschnittlich von hellbrauner, in einzelnen Fällen gelblicher Farbe und weicher Konsistenz. Die histologische Untersuchung ergab hier deutlich eine starke Verfettung. Diese Tiere hatten auch durchweg große, gelbe Nieren.

In den übrigen Gruppen bestanden makroskopisch kaum Unterschiede. Die Lebern waren meist dunkelbraun, leicht bis deutlich gefeldert und von normaler Konsistenz; die Kapsel glatt und spiegelnd.

In keinem Falle konnten bereits makroskopisch degenerative Veränderungen erkannt werden, wie sie von Hock und Dobberstein bei den Jungtieren und absolutem Cystinmangel beobachtet worden waren. Lediglich 3 Tiere in Gruppe I wiesen feinste Blutungen unter der Kapsel auf. Es ist nicht zu entscheiden, ob dies Methioninmangelerscheinungen waren oder Folgen der Tötung und nicht ganz einwandfreier Präparation. In zwei Fällen der Gruppe II enthielten die Lebern ein bis drei reiskorngroße, harte, weißgelbliche Knötchen, bei deren Eröffnung Würmer gefunden wurden.

Bei grober Betrachtung der anderen Organe zeigten die Gruppen III und IV neben einer durchschnittlich kleineren Leber allgemeine, ziemlich hochgradige Organkachexie. Als Nebenfund hatten zwei Tiere ausgedehnte, traubenförmige Lungenabszesse, die metastatisch von Hautgeschwüren entstanden sein dürften.

DIE HISTOLOGISCHEN BEFUNDE

1. Gruppe I - Methioninmangel

Die Sichtung des histologischen Materials ergab in allen Gruppen nicht jeweils streng ein bestimmtes histologisches Bild, wie auch die stoffwechselchemischen Untersuchungen des Glykogen-, Gluthation- und Methioningehaltes der gleichen Tiere gewisse Streuungen aufwiesen, sondern Überschneidungen und z. T. auch atypische Bilder, für die wohl das biologische Material an sich, die verschiedene Zuchtherkunft und die Stoffwechselverschiedenheiten der einzelnen Exemplare verantwortlich gemacht werden können. Klar zu erkennen war aber in jeder Gruppe eine führende Linie, die im folgenden herausgearbeitet wurde.

Die Methioninmangeltiere, die bis Versuchsende munter und ohne erkennbare Schäden waren, wiesen ohne Ausnahme eine außergewöhnlich starke Verfettung der Leber auf. In den peripheren Läppchenabschnitten findet sich — vorwiegend großtropfig — Fett abgelagert. Diese Ver-

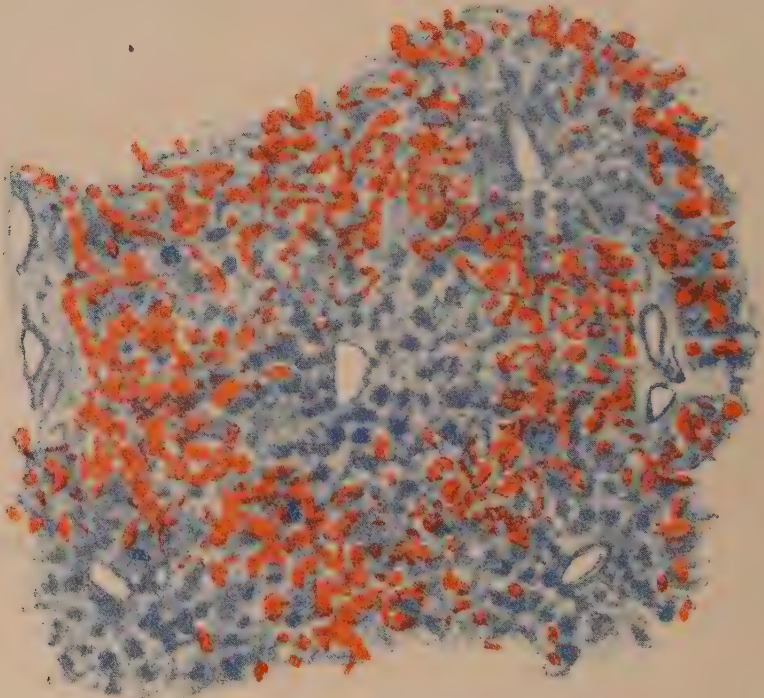
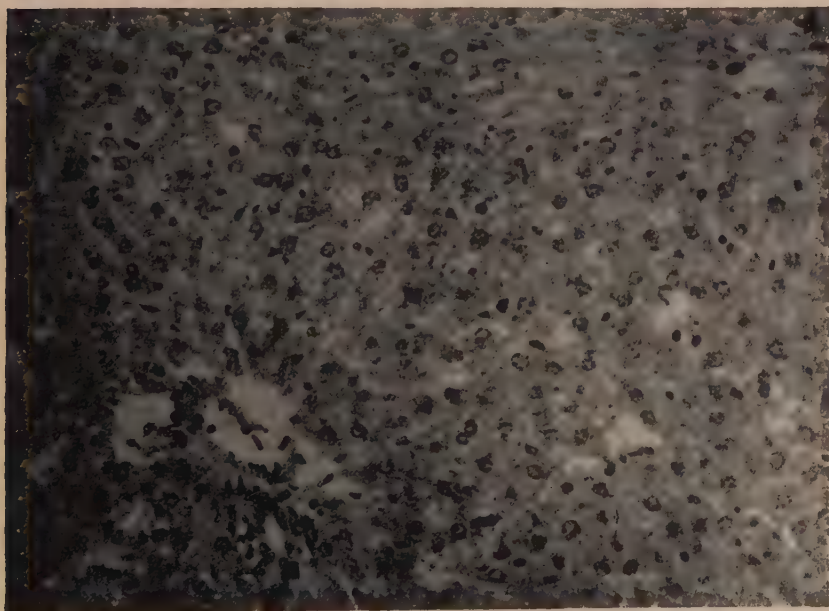


Abb. 2 Durchschnittlicher Grad der Verfettung in Gruppe I

fettung war bei allen Tieren zu finden und erstreckte sich über die ganze Leber. Im HE-Schnitt zeigten diese Partien eine starke Auflockerung des Cytoplasmas, das nach der Auswaschung des Fettes wabenartig hervortrat. Die Kerne waren klar konfiguriert, gut färbbar mit deutlichen Nukleolen und Chromatin. Bei drei Tieren fand sich in einzelnen Läppchen eine so hochgradige Verfettung, daß von den Leberzellbalken oft nur mehr unmittelbar um die Zentralvene eine dünne Lage erhaltenen Parenchyms zu sehen war, wodurch die ganze Organstruktur etwas verwischt wurde. Durch diesen hochgradigen Schwund des Cytoplasmas waren fast ausschließlich nur mehr die Zellmembranen erhalten. An diese total verfetteten Läppchen grenzten Läppchenbezirke, die besonders zentrale Veränderungen aufwiesen. Das Cytoplasma erschien stark aufgelockert im Sinne einer klein- bis großtropfigen Entartung. Es war stark abgeblaßt und aufgehellte; die Kerne ausgelaugt, die Kernmembranen verschwommen. Diese Veränderungen weisen eindeutig auf nekrobiotische Vorgänge hin. Durchgehend fand sich ein Ödem durch Weitstehen der Dissé'schen Räume und in einigen Fällen Stauung. Zwischen den Leberläppchen lagen vereinzelt Eosinophile. Eine Vermehrung der Bindegewebelemente sowie Gefäßveränderungen wurden nicht gesehen.



Erhaltenes Parenchym

Abb. 3 Nekrobiotischer Läppchenbezirk in der Leber eines Tieres der Gruppe I HE, Vergr. 240-fach

2. Gruppe II - 40 mg Methionin

Die Verfettungen variierten in dieser Gruppe, indem zwei der Lebern sehr wenig Fett aufwiesen; die in dieser Gruppe am stärksten verfetteten Lebern blieben aber noch deutlich hinter dem Verfettungsgrad der Gruppe I zurück. Auch wurde hier in zwei Fällen ganz vereinzelte zentrale, kleintropfige Verfettung gefunden. Die stärksten Anhäufungen von Fett lagen um die Glissonschen Dreiecke. Von hier zog sich meist ein schmaler Saum von Fett-Tröpfchen auf der Grenze zweier Läppchen zum nächsten Gefäßdreieck, so daß auf diese Weise die Läppchen, eingerahmt von einem dünnen Fettsaum — besonders auf dem Sudan-schnitt —, deutlich hervortraten.

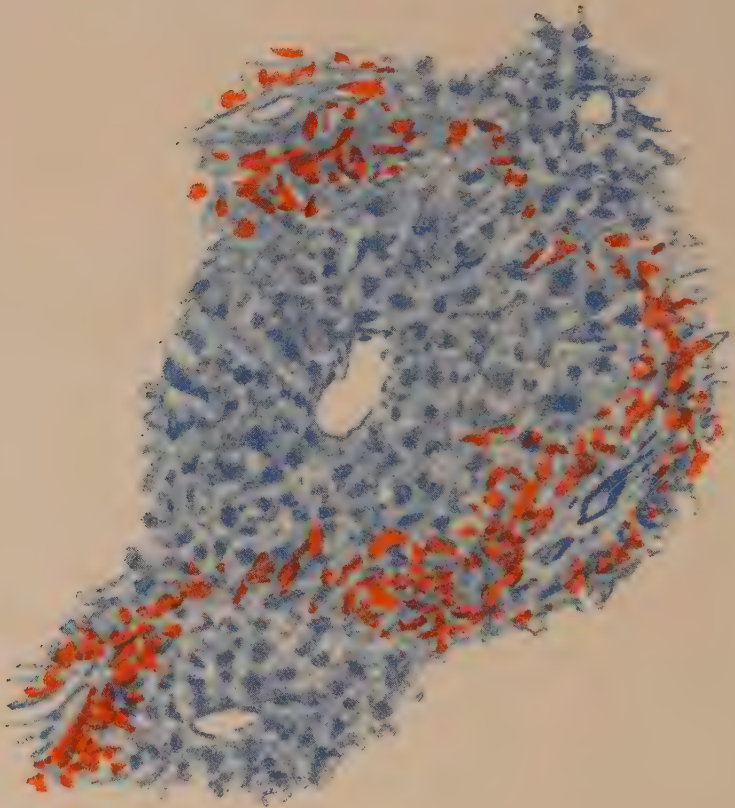


Abb. 4 Durchschnittlicher Grad der Verfettung in Gruppe II



Abb. 5 Unverändertes Leberparenchym in Gruppe II (HE) Vergr. 240-fach

Irgendwelche Anzeichen beginnender Parenchymdegeneration waren nicht zu beobachten. Die Organstruktur war durchweg gut erkennbar, Parenchym und Kerne gut darzustellen. Ganz vereinzelt war leichtes Ödem zu beobachten.

Die Durchsicht der Leberschnitte derjenigen Tiere, bei denen Würmer gefunden wurden, ergab multiple Zellanhäufungen im Organ, die als Fremdkörpergranulome gedeutet wurden.

3. Gruppe 3 - 200 mg Methionin

Die Mehrzahl der Tiere wies eine sehr deutliche Fettabnahme sowohl gegenüber Gruppe II als auch besonders gegenüber Gruppe I auf. Nur an den Läppchengrenzen hatten sich jeweils einige größere Tropfen abgelagert.

Ein Tier blieb mit starker großtropfiger, peripherer und selbst kleintropfiger, zentraler Verfettung völlig außerhalb des Gruppenbildes stehen. Während die Hälfte der Tiere außer geringer Fettablagerung ein normales histologisches Bild zeigte, wie es in der Gruppe II vorherrschte, ließ die andere Hälfte eine beginnende zentrale, parenchymatöse Degeneration erkennen: deutliche zentrale Abblassung des Cytoplasma, Aufhellung der Zellen, unscharfe Kernkonfiguration. Auch fanden sich bei diesen Tieren Gefäßveränderungen der kleinen Gefäße und Kapillaren. Die Gefäßlumina

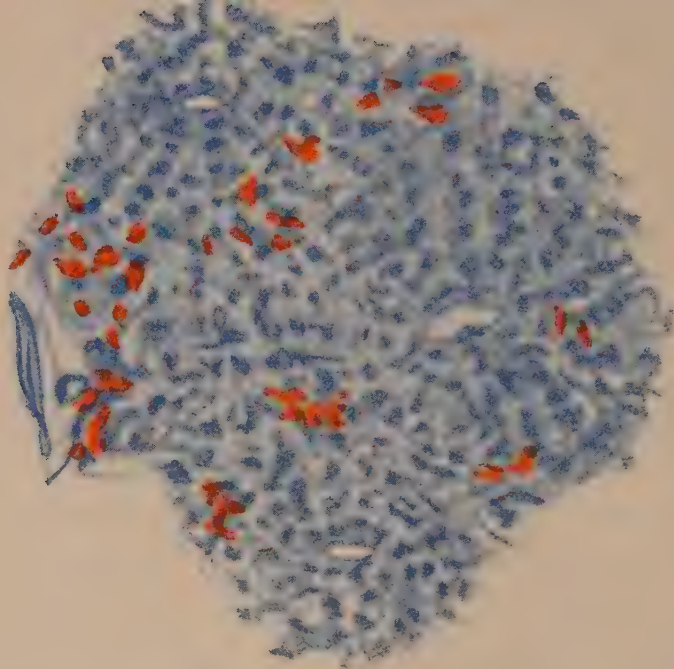


Abb. 6 Durchschnittlicher Grad der Verfettung in Gruppe III

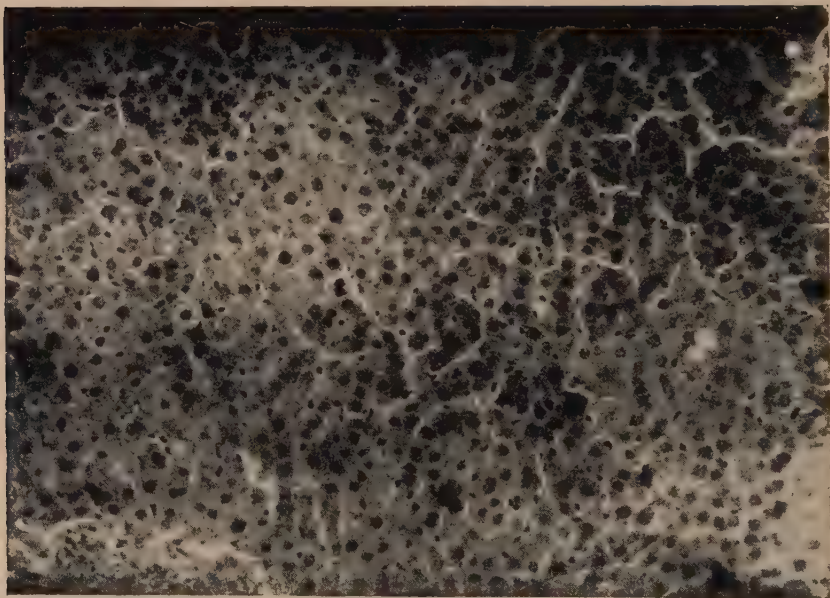


Abb. 7 Parenchymdegeneration eines Leberbezirkes bei einem Tier in Gruppe III

waren fast ausnahmslos stark mit Erythrocyten gefüllt. Extravasales Blut konnte nicht gesehen werden. Viele Gefäße wiesen zudem eine beträchtliche Wandverdickung auf. Unter dem Endothel umzog dann ein dicker, mit Eosin intensiv gefärbter, homogener Ring das betreffende Gefäß. Die Zentralvenen waren von diesen Veränderungen nicht betroffen. Zellödem und Stauungserscheinungen gehörten durchweg zum Bild.

4. Gruppe IV - 400 mg Methionin

In dieser Gruppe standen nur 4 Tiere am Versuchsende zur Beobachtung. 5 Ratten waren verendet. Da die Tiere angefressen waren, gelang es leider nicht, der Lebern der verendeten Tiere habhaft zu werden, da die Tiere abends keineswegs moribund gefunden und am nächsten Morgen aber nur mehr als Fellbalg entfernt wurden. Nach der Einzelsperrung der restlichen Tiere verendete keines mehr.

Bei diesen 4 übrigen Ratten konnten nunmehr die Versuchsbedingungen als nicht mehr erfüllt betrachtet werden und es resultierte außer dem Grad der Verfettung ein uncharakteristisches Gesamtbild.

In allen Fällen war bis auf wenige Tropfen im gesamten Gesichtsfeld kein Fett mehr vorhanden.

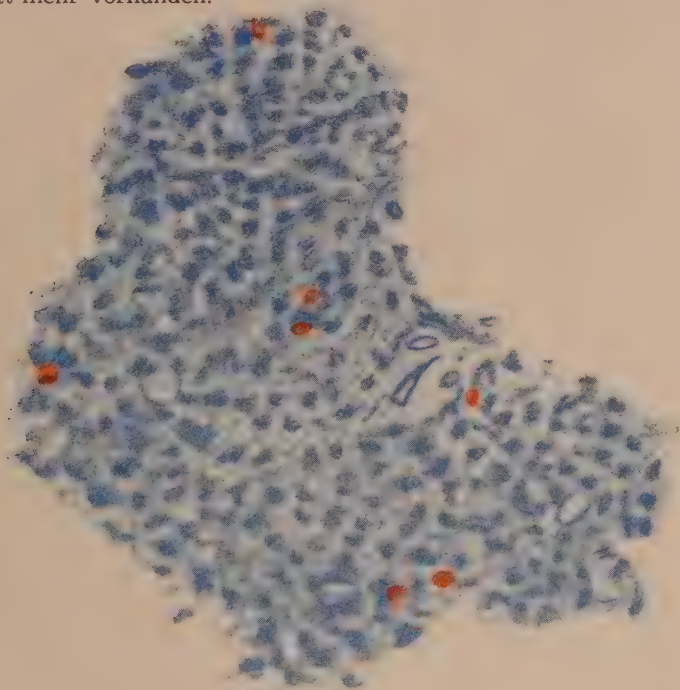


Abb. 8 Durchschnittlicher Grad der Verfettung in Gruppe IV



Abb.9 Gruppe IV, Zellinfiltration und Blutung im Parenchym HE - Vergr. 240-fach

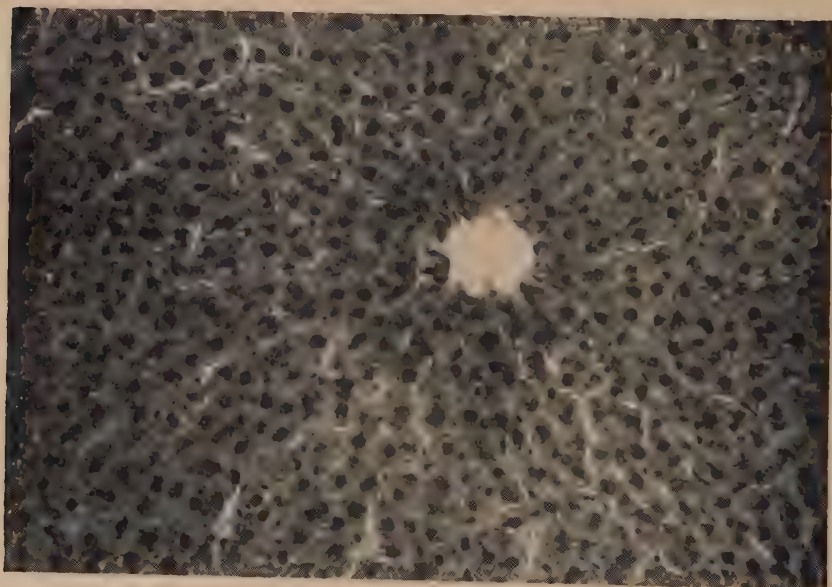


Abb.10 Gruppe V, Leberlappchen eines Kontrolltieres HE - Vergr. 240-fach

3 Lebern wiesen diffus umschriebene Zellanhäufungen auf, deren Differenzierung Lymphocyten und gelapptkernige Leukocyten erkennen ließ. Fast alle kleineren Gefäße waren prall mit Erythrocyten gefüllt; in einer Leber war es zu Blutaustritten ins Parenchym gekommen. Parenchymveränderungen fanden sich ohne bestimmte Lokalisation in allen Lebern und über das ganze Organ verteilt. Das Cytoplasma zeigte starke Aufhellung, ähnlich den Bildern in Gruppe I, wo im HE-Schnitt Fett ausgewaschen war. Während aber in Gruppe I durch das Fett das Cytoplasma an den Rand gedrängt wurde, füllte es hier in Gruppe IV die Zellen in Form feiner, verzweigter Fäden, die ein Netzwerk bildeten. Auch wiesen die Sudanschnitte keine Verfettung auf, so daß es sich dabei um andere Veränderungen handeln muß, etwa im Sinne einer toxischen Cytoplasma-eiweißgerinnung. Auffallenderweise waren die Zellkerne durchweg gut färbbar. Es lagen also keine bzw. noch keine nekrobiotischen oder nekrotischen Veränderungen vor. Des öfteren wurden zweikernige Zellen festgestellt.

5. Kontrolltiere

Die normal ernährten Kontrolltiere zeigten bei sonst normalem Organbefund einen relativ hohen Fettgehalt der Leber, der etwa zwischen denen der Gruppen II und III einzuordnen wäre.

Die Betrachtung der Ergebnisse zeigt, daß bei Methioninmangel bei erwachsenen Ratten innerhalb der Dauer einer Rattentragzeit nicht so exzessiv starke Degenerationserscheinungen auftreten, wie sie Hock, Fink und Dobberstein bei jungen Tieren unter Cystininmangel beobachteten. Es kommt aber bereits in diesen durch keinerlei Gift vorher geschädigten Lebern bei einem Nahrungsfettgehalt von 3 % zu sehr beträchtlichen Verfettungen, die das tätige Parenchym bis auf geringe Reste einschränken können: Gleichzeitig sprechen Stauung und Weitstehen der Dissé'schen Räume mindestens für den Beginn einer serösen Entzündung, deren weiterer Verlauf vielleicht in die beobachteten nekrobiotischen Veränderungen führt.

Auf Methioningabe in Höhe von 4 % des Eiweißanteiles — entsprechend der normalen Zufuhr — nimmt der Fettgehalt deutlich ab. In keinem Fall traten degenerative Parenchymveränderungen auf. Das histologische Bild ist das der gesunden Leber.

Der Vergleich dieser beiden Gruppen in unserem Versuch zeigt deutlich die von vielen Autoren beschriebene lipotrope Wirkung des Methionin bzw. bei absolutem Methioninmangel das Auftreten von Degenerationserscheinungen. In der normalen und besonders in der toxischen Gravidität liegt nun noch eine bedeutend höhere Belastung der Leber vor, und es kann wohl angenommen werden, daß gravide Tiere unter den gleichen Bedingungen des Methioninmangels schwerere Erscheinungen degenera-

tiver Art zeigen werden. Da aber die Leistungen des Methionin funktioneller Art sind, geht daraus auch die Wichtigkeit des Zeitpunktes der therapeutischen Anwendung des Methionin hervor. Es kommt darauf an, daß dem Organismus zur rechten Zeit Methionin oder allgemein S-haltige Aminosäuren zur Verfügung stehen.

Es kann bei unseren nicht graviden Tieren nicht von einer Beseitigung eines Leberschadens gesprochen werden, da wir in Gruppe II Methionin in etwa normaler Menge bei nicht geschädigtem Organismus verabreichten. Es wurde ja nur Methionin aus dem Gesamtverband der sonstigen Nahrungsstoffe herausgenommen und in konstanter Menge gesondert zugeführt. Wenn man überhaupt das normale Leberparenchymbild in Gruppe II betonen will, so nur im Hinblick auf den Vergleich der Methioninmangelschäden in Gruppe I.

Eine Verabreichung von 20 % Eiweißanteilen als Methionin läßt z. T. normale Bilder erscheinen, z. T. treten erneut zentrale Parenchymdegenerationen auf, die wohl als Methioninschäden durch Überdosierung gedeutet werden müssen. Die Klärung dieser Schädigungen, vor allem, ob sie tatsächlich auf die Überdosierung von Methionin zurückgeführt werden können, ist von großer Bedeutung. Die parenterale Zufuhr so hoher Methioninmengen hat zur Folge, daß ein großer Teil unverändert im Harn ausgeschieden wird, es trotzdem aber zu starken Verschiebungen im Aminosäuregleichgewicht kommt und damit zu erheblicher Störung der Proteinsynthese. Bestätigend wäre die in Gruppe III gefundene starke Kachexie.

Leider gibt Gruppe IV keine absolut verwertbaren Ergebnisse. Der Exitus von 5 Tieren könnte einmal als Steigerung der Überdosierungswirkung des Methionin gedeutet werden oder als Folge der Hautnekrosen durch die Injektionen. Die Tiere zeigten bei der Öffnung z. T. traubenförmige Lungenabszesse, 3 Tiere die beschriebenen Leberzelleninfiltrationen, die wohl auch Metastasen darstellen. Die hier auftretende Veränderung des Cytoplasma der Leberzellen läßt an eine toxische Eiweißgerinnung denken. Die einzelnen Wirkungsmechanismen des Methionin und der damit in Verbindung stehenden Substanzen, die oben erläutert wurden, sind nicht streng nebeneinander, sondern sich überdeckend vorhanden.

So nimmt die Cholinwirkung, der lipotrope Effekt selbst bis in höchste Dosierungen zu, d. h. der Fettgehalt nimmt ab. Die Summe der sonstigen Wirkungen, die hier als S-Wirkung zusammengefaßt sei, ist bei Methioninmangel gering, was sich in Parenchymdegeneration äußert. Sie wird groß bei Normaldosierung, so daß außer gewisser Fetteinlagerung gute Entgiftung besteht. Bei hoher Dosierung hingegen nimmt die S-Wirkung wieder ab und es treten erneut Degenerationserscheinungen auf, für deren Genese eine direkte Toxinwirkung des Methionin oder der Weg über eine völlig gestörte Proteinsynthese angenommen werden kann.

ZUSAMMENFASSUNG

4 Gruppen zu je 10 erwachsenen, gesunden Albinoratten wurden während 24 Tagen (Dauer einer Rattentragzeit) bei methioninfreier Diät verschiedene Mengen Methionin parenteral zugeführt. Es wurden nach Dekapitation am 25. Tage die Lebern histologisch untersucht.

Es konnte gezeigt werden, daß bei absolutem Methioninmangel außerordentlich starke Verfettungen und nekrobiotische Veränderungen auftreten, die durch Methioningabe in Höhe von 4 % des Gesamteiweißes vermieden werden können. Bei sehr hohen Dosen Methionin — 20 % und 40 % des Gesamteiweißes — starben bereits während des Versuches insgesamt 6 Tiere. Die restlichen Exemplare zeigten bei nahezu fettfreien Lebern z. T. wiederum das Auftreten zentraler nekrobiotischer Bezirke, z. T. Gerinnung des Cytoplasmaeiweißes im Sinne einer toxischen Eiweißgerinnung, die auf die Überdosierung zurückgeführt werden. Cirrhotische Vorgänge konnten in keinem Fall beobachtet werden.

LEBENS LAUF

Am 6. Februar 1925 wurde ich, Hans-Arnold Frenzel, als zweites Kind des Buchdruckereibesitzers Johannes Arno Frenzel und seiner Ehefrau Johanna geb. Kunze in Dresden geboren. Nach Besuch der Volksschule von 1931—1935 trat ich in die Dreikönigsschule (Reformrealgymnasium) zu Dresden-Neustadt ein. An dieser Schule legte ich März 1943 die Reifeprüfung ab.

Anschließend genügte ich der Arbeitsdienstpflcht und wurde dann zum Wehrdienst einberufen. Im August 1944 wurde ich in Kurland schwer verwundet. Im Februar 1945 fiel mein Vater beim Terrorangriff auf Dresden und ich wurde erneut verwundet. Bis Juli 1945 war ich in amerikanischer Gefangenschaft, ging nach meiner Entlassung nach Bayern und im Frühjahr 1946 nach Dresden zurück, wo ich ein halbes Jahr als Hospitant im Pflegedienst arbeitete.

Im Sommersemester 1947 nahm ich das Studium der Medizin an der Universität Frankfurt am Main auf. Hier legte ich Ende Wintersemester 1948/49 die ärztliche Vorprüfung ab und beabsichtige, nach dem Wintersemester 1951/52 das medizinische Staatsexamen abzulegen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Lehnartz, E.: Einf. i. d. Chem. Phys., Heidelberg 1948, S. 390
2. Hock, A., und Fink, H.: Hoppe-Seyler's Z. Phys. Chem., 279, (1943), S. 187—206
3. Hock, A., und Fink, H.: Naturforschung 2 b (1947), S. 203—213
4. Dobberstein, J., und Hock, A.: Hoppe-Seyler's Z. Phys. Chem., 280, (1944), S. 20—27
5. Remy, R.: Z. ges. Inn. Med. 5 (1950), S. 606
6. Hoff, F.: Behandlung Innerer Krankheiten, Leipzig 1948, S. 268
7. Lauda: Med. Klinik 2 (1934), S. 1286
8. Dennig, H.: Dringl. Krankh. d. Inn. Med., Stuttgart 1944, S. 51
9. v. Bergmann und Stroebe: Krankh. d. Leber- und Gallenwege in: Lehrb. d. Inn. Med., Berlin 1942, S. 867—893
10. Klewitz, F.: Neue Med. Welt 1 (1950), S. 185—188
11. Frank, R.: Moderne Therapie, Berlin 1939, S. 219—223
12. Davis und Whipple: Zit. nach Möchlin u. Müller, Schweiz. Med. Wschr. 1 (1948), S. 101
13. Best und Ridout: J. Physiol. (engl.) 78 (1933), S. 78
Best und Ridout: J. Physiol. (engl.) 81 (1934), S. 409
Best und Ridout: J. Physiol. (engl.) 87 (1935), S. 7
14. Miller, Ross und Whipple: Am. J. Med. Sci. 200 (1940), S. 739
15. Patek und Post: J. Clin. Invest. (Am.) 20 (1941), S. 481
16. Luikart, R.: Am. J. Obst. and Gyn. 52 (1946)
17. Bürger, M.: Münch. Med. Wschr. 1/2 (1950), S. 9—18
18. Rose und Mitarb.: Zit. nach Schuck, J.: Arch. Gyn. 177 (1950), S. 45—81
19. Felix, K., und Schütte, E.: Verhandlgen. Deut. Ges. Inn. Med. 55. Kongreß Wiesbaden 1949
20. du Vigneaud, Cohn, Chandler, Schenck und Simmonds: J. Biol. Chem. 140 (1941), S. 625—641

21. Hartmann, F.: D. Arch. Klin. Med. 196 (1949) S. 412
Hartmann, F.: Pharmazie 5 (1950), S. 367
22. Paal, H., und Ruby, G.: Klin. Wschr. 28 (1950), S. 58—62
23. Beeston, A. W., und Channon, H.: Biochem. J. 30 (1936), S. 280
24. Channon, H., Manifold, M. C., und Platt, A. P.: Biochem. J. 32 (1938), S. 969
25. Singal, S. A., und Eckstein, H. C.: J. Biol. Chem. 140 (1941), S. 27—34
26. Rosenfeld: Med. Klinik 1 (1932), S. 707
27. Hofbauer, J.: Z. Geb.-Hilfe u. Gyn. 61 (1908), S. 200
28. Dietel, H.: Z. Geb.-Hilfe u. Gyn. 128 (1942), S. 127—161
29. Griffith und Wade: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. (Am.) 41 (1939), S. 188
30. György und Goldblatt: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. (Am.) 46 (1941), S. 492
31. Heller, L.: Vortrag Mittelrhein. Ges. für Geb. u. Gyn. Nov. 1950
32. Eger, W.: Dtsch. Med. Wschr. 317 (1948), S. 29—32
33. Ribbert — Hamperl: Lehrb. d. Path. Anat., Berlin 1944, S. 470
34. Bäumer, H., und Hüchel, R.: Klin. Wschr. 16 (1937), S. 78
35. Lang, K.: Vortrag Tagg. Ges. f. Verd.- u. Stoffw.-Krankheiten, Bad Kissingen 1950
36. Heller, L.: Im Druck
37. Philpott, N. W., Hendelmann, M., und Primrose, T.: Am. J. Obst. and Gyn. 57 (1939), S. 125 ref.: Kongr. Zentralblatt ges. Inn. Med. 121 (1949), S. 351
38. Thannhauser: Schweiz. Med. Wschr. 2 (1935), S. 1177
39. Asch, R.: Inauguraldissertation Frankfurt 1949, Phys. Chem. Institut
40. Hock, A., und Fink, H.: Z. Naturforschg. 2 b (1947)
41. Bomskov, Chr.: Method. d. Vitaminforschg. 1935 Orig.: Mc-Collum und Simmonds J. Biol. Chem. 33 (1918) 55
42. Christensen, H. N.: Amino Acid Metabolism and the Control of Growth, Vortrag Universität Marburg 1950
43. Eppinger, H.: Permeabilitätspathologie Wien 1949

51/346